

学位論文の要約

The Pathological Features of Idiopathic Interstitial  
Pneumonia- Associated Pulmonary Adenocarcinomas  
(特発性間質性肺炎に合併した肺腺癌の病理学的特性)

Yoko Kojima

小島 陽子

Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 外科治療学

(Reserch Supervisor : Kenichi Ohashi, Professor)

(研究指導教員 : 大橋 健一 教授)

(Doctoral Supervisor : Munetaka Masuda, Professor)

( 指導教員 : 益田 宗孝 教授)

# The Pathological Features of Idiopathic Interstitial Pneumonia- Associated Pulmonary Adenocarcinoma (特発性間質性肺炎に合併した肺腺癌の病理学的特性)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.13103/epdf>

## 【背景と目的】

肺がんは、予後不良な疾患である。肺がんの危険因子としては、喫煙・職場環境・遺伝因子・慢性炎症性肺疾患などが報告されている。特発性間質性肺炎(IIP)は、肺がんの発症に深く関係していることがわかっている。しかし、IIP に合併する肺がん、特に肺腺癌の病理学的特性は、いまだ不明な点が多く残されている。本研究の目的は、IIP 合併肺腺癌の病理学的特性を明らかにすることである。

## 【方法】

1994 年 4 月から 2013 年 4 月までに、神奈川県立循環器呼吸器病センターで、外科切除された肺癌 1170 例を対象とした。まず、全症例を IIP 合併肺癌群(IIP 群, 199 例)と IIP 非合併肺癌群(non-IIP 群, 971 例)の 2 群にわけ、臨床病理学的に比較検討した。次に、肺腺癌の病理学的特性に着目し、IIP 合併肺腺癌群(IIP 群, 89 例)と IIP 非合併肺腺癌群(non-IIP 群, 648 例)の 2 群にわけ、臨床病理学的に比較検討した。さらに、IIP 合併肺腺癌群(IIP 群)の中で、蜂巣肺病変内で発生した肺腺癌の病理学的特性について検討するため、IIP 合併肺腺癌症例(IIP 群)を、蜂巣肺病変に連続して発生している腫瘍群(H-IIP 群, 41 例)、蜂巣肺病変部位とは無関係な部位(蜂巣肺以外の IIP 病変または健常な肺組織)から発生している腫瘍群(NH-IIP 群, 46 例)の 2 群にわけ、IIP 非合併肺腺癌群 (non-IIP 群, 124 例 (648 例から参照用として無作為に抽出した)) を含めた 3 群で、病理学的特性を比較検討した。

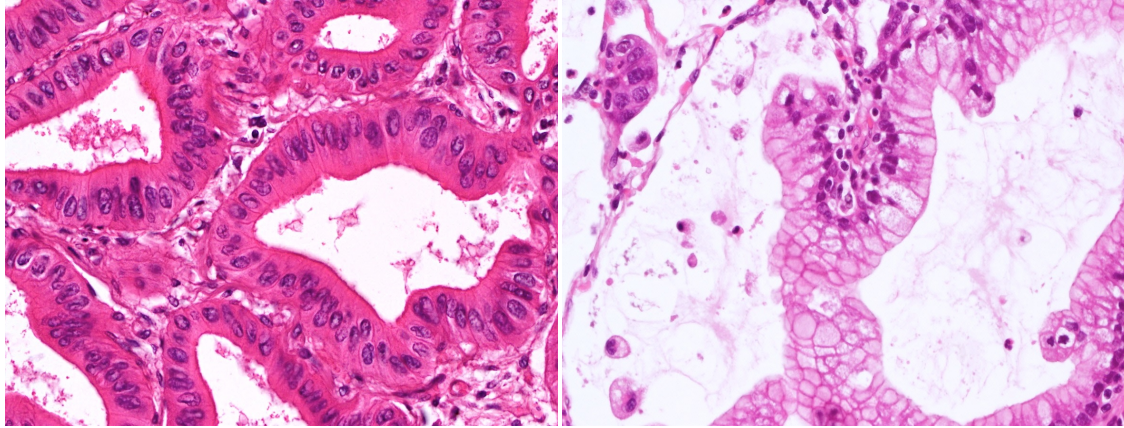
## 【結果】

IIP 群は、non-IIP 群に比べて、高齢者、男性、重喫煙者が多かった。2 群とも最も頻度の高い組織型は腺癌であったが、IIP 群では、扁平上皮癌の頻度が高かった。IIP 群を、IPF 群と non-IPF 群に分けて検討したが、相違は認めなかった。

IIP 合併肺腺癌群の Progression Free Survival (PFS) は、IIP 非合併肺腺癌群より不良であった。ハザード比は、2.055 (95% confidence interval: 1.448-2.846)であった。これらの結果から IIP 合併肺腺癌(IIP 群)は、特異な肺癌である可能性があったため、肺腺癌のみの検討を行った。

IIP 合併肺腺癌群では、男性喫煙者が多かった。細胞学的特性では、IIP 合併肺腺癌群は、非 TRU (Terminal Respiratory Unit) 型肺腺癌の細胞形態を示した (図 1)。

(図 1) 蜂巢内で発生した肺腺癌



(Hematoxylin and eosin stain, magnification, x 400). 左図は、粘液非産生性非 TRU 型肺腺癌. 右図は、粘液産生性非 TRU 型肺腺癌. いずれも、高円柱状の腫瘍細胞を認める.

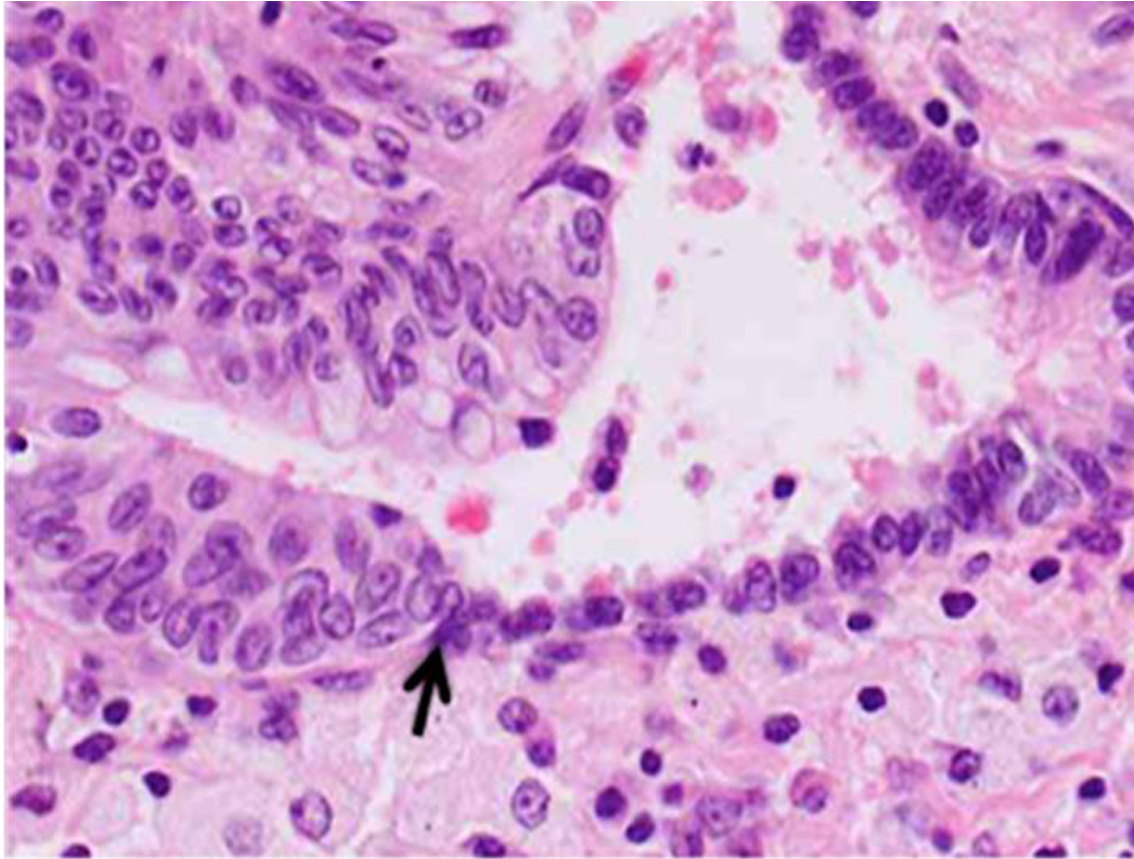
これに対して、IIP 非合併肺腺癌群は、TRU 型肺腺癌の細胞形態を示した. 喫煙の影響を除外するために、男性喫煙者肺腺癌症例のみで、組織学的・細胞学的に比較検討した. その結果は、同様に、IIP 合併肺腺癌群では非 TRU 型肺腺癌の頻度が高かった.

H-IIP 群に属する腫瘍細胞は、主に非 TRU 型肺腺癌の特徴を示した. 一方、NH-IIP 群に属する腫瘍細胞は、主に TRU 型肺腺癌の特徴を示した. 細胞分化マーカーである thyroid transcription factor-1 (TTF-1)と Hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF-4α)の免疫組織化学染色では、H-IIP 群の腫瘍細胞では、TTF-1 陰性、かつ、HNF-4α 陽性の傾向があった. H-IIP 群では、*EGFR* 変異の出現率が低かった. *KRAS* 変異や *ALK* 変異の出現率は、H-IIP 群、NH-IIP 群、IIP 非合併肺腺癌群(non-IIP 群)の 3 群間での統計学的違いは認めなかった.

#### 【考察】

我々は、IIP 合併肺腺癌は形態学的・免疫組織学的に非 TRU 型肺腺癌 (Yatabe Y.,etal.,2002, 2005) の特徴をもつことを示した. この結果は、喫煙の影響を受けなかった. 蜂巢肺病変から生じる IIP 合併肺腺癌は、非 TRU 型肺腺癌が主体であり、IIP に伴う肺腺癌の腫瘍細胞の背景病変に蜂巢肺病変が存在し、蜂巢肺病変に生じた細気管支上皮化生細胞と腫瘍細胞が連続していることを示すことができた(図 2). また、腫瘍周囲の化生細胞には腫瘍細胞に類似の形態変化が見られた. これより、慢性炎症(下田ら.,2016)による組織傷害を背景に細気管支上皮化生細胞が生じ、細気管支上皮異型化生細胞が生じ、非 TRU 型肺腺癌が生じるという経路で、IIP 合併肺腺癌が発生する可能性が考えられた.

（図 2） 蜂窩肺病変から発生している肺腺癌



(Hematoxylin and eosin stain, magnification, x 400). 高円柱状を呈する腫瘍細胞は、細気管支上皮化生細胞に連続する（矢印は腫瘍細胞との境界を示す）。

一、IIP 合併肺腺癌でのがん遺伝子について検討した(Fujimoto D et al.,2013). *EGFR*, *KRAS*, *EML4-ALK* を含むがん遺伝子変異は、分子標的薬の効果予測のためのマーカーであり、腺癌細胞型を表すマーカーともなりうる。*EGFR* 変異は TRU 型, *KRAS* 変異は mucinous 型, *EML4-ALK* 融合遺伝子は acinar 型(粘液産生性)で主に認める(Sugano M.,et al,2013,Suda K et al.,2010). 本研究で IIP 合併肺腺癌はこれらのどの変異もほとんど認めなかった。遺伝学的検索でも、IIP 合併肺腺癌は非 TRU 型肺腺癌の特徴を示した。IIP 合併肺腺癌で生じるがん遺伝子の検索が今後の課題である。

IIP 合併肺腺癌、特に蜂窩肺に生じる肺腺癌は、非 TRU 型肺腺癌に関連する独特な病理学的特性を持つことがわかった。この研究は、IIP 合併肺腺癌の病理学特性を細部まで検討した最初の研究と考える。

## 引用文献

Fujimoto D, Tomii K, Otsuchi T, Kawamura T, Tamai K, Takeshita J, Tanaka K, Matsumoto T, Monden K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Hata A, Tachikawa R, Otsuka K, Hamakawa H, Katakami N, Takahashi Y, Imai Y.(2013), “Preexisting interstitial lung disease is inversely correlated to tumor epidermal growth factor receptor mutation in patients with lung adenocarcinoma.”, *Lung cancer*., 80, 159-164.

下田将之, 岩男泰, 三上修治, 亀山香織, 金井弥栄. (2016), “ UC 関連 dysplasia.”, *病理と臨床*., 34(10):1096-1101

Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T.(2010), “Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation.”, *Cancer Metastasis Rev.*, 29: 49-60. doi: 10.1008/s10555-010-9209-4

Sugano M, Nagasaka T, Sasaki E, Murakami Y, Hosoda W, Hida T, Mitsudomi T, Yatabe Y.(2013) “HNF4α as a Marker for Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the lung.”, *Am J Surg Pathol.*, Feb; 37 (2): 211-218.

Yatabe Y, Kosaka T, Kukahashi T, Mitsudomi T.(2005),“ EGFR Mutation Is Specific for Terminal Respiratory Unit Type Adenocarcinoma.”, *Am J Surg Pathol.*, May; 29 (5): 633-639.

Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. (2002) , “ TTF-1 Expression in Pulmonary Adenocarcinomas.”, *Am J Surg Pathol.*, 26 (6): 767-773.

## 論文目録

### <主論文>

The Pathological Features of Idiopathic Interstitial Pneumonia-Associated Pulmonary Adenocarcinomas

Kojima Y, Okudela K, Matsumura M, Omori T, Baba T, Sekine A, Woo T, Umeda S, Takemura T, Mitsui H, Suzuki T, Tateishi Y, Iwasawa T, Arai H, Tajiri M, Ogura T, Kameda Y, Masuda M, Ohashi K

Histopathology. 2016.doi: 10.1111/his.13103

### <参考論文>

A Histopathological Feature of EGFR-Mutated Lung Adenocarcinomas with Highly Malignant Potential- An Implication of Micropapillary Element. Matsumura M, Okudela K, Kojima Y, Umeda S, Tateishi Y, Sekine A, Arai H, Woo T, Tajiri M, Ohashi K. PLoS One, 2016; 11(11): e0166795. doi:10.1371/journal.pone.0166795.

Alteration in cathepsin L expression in lung cancers

Okudela K, Mitsui H, Woo T, Arai H, Suzuki T, matsumura M, Kojima Y, Umeda S, Tateishi Y, Masuda M, Ohashi K

Pathol Int. 2016; 66(7): 386-92. doi: 10.1111/pin. 12424

Expression of tropomyosins in lung cancer- a potential role in carcinogenesis and its utility in a histopathological diagnosis

Okudela K, Mitsui H, Woo T, Kojima Y, Matsumura M, Arai H, Suzuki T, Umeda S, Tateishi Y, Saito Y, Tajiri M, Masuda M, Kameda Y, Ohashi K

Histol Histopathol. 2016; 31(8): 857-66. doi: 10.14670/HH-11-721

The potential role of microRNA-31 expression in early colorectal cancer

Tateishi Y, Okudela K, Mitsui H, Umeda S, Suzuki T, Kojima Y, Watanabe K, Kawano N, Endo I, Ohashi K

Pathol Int. 2015; 65(10): 513-8. doi: 10.1111/pin.12334.

Correlations of thin-section computed tomographic, histopathological, and clinical findings of adenocarcinoma with a bubblelike appearance

Kojima Y, Saito H, Sakuma Y, Kondo T, Ito H, Tsuboi M, Oshita F, Nakayama H, Yokose T, Kameda Y, Noda K, Yamada K

J Comput Assist Tomogr. 2010; 34(3): 413-7. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181d275b6